

КОМБИНИРОВАННАЯ ПЕРОРАЛЬНАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

И.А. Латфуллин, А.А. Подольская

*Кафедра внутренних болезней № 2 (зав. – проф. И.А. Латфуллин)
Казанского государственного медицинского университета*

Повреждение атеросклеротической бляшки с последующим тромбообразованием является основным патогенетическим механизмом ее роста и причиной развития осложнений атеросклероза, в частности ишемической болезни сердца (ИБС). Развитие окклюзии артерии подразделяют на две стадии: 1) организация и рост атеросклеротической бляшки; 2) тромбоз на бляшке вследствие ее разрыва или расщепления. Весь этот процесс получил наименование атеротромбоза, так как тромботическая окклюзия артерии развивается только на месте подлежащей бляшки. В зависимости от состава атеросклеротические бляшки могут отличаться той или иной степенью предрасположенности к разрыву ("ранимостью"). Бляшки без липидов или с минимальным их содержанием, состоящие преимущественно из фиброзной и склеротической ткани, характеризуются как фиброзные, а с умеренным или высоким содержанием жиров – как липидные. Показано, что фиброзные бляшки преобладают у больных стабильной стенокардией (90%), а липидные – у больных стенокардией покоя (81%). Основная причина "ранимости" бляшек, по P. Libbi, – "в их капсуле (наружной покрывке), где снижен синтез коллагена и повышено его разрушение". Следующий фактор, от которого зависит подверженность бляшки разрыву (E. Falk et al.), – механическая "усталость" ее фиброзной оболочки. "Усталость" – это результат длительного циклического напряжения под влиянием огромного числа периодов сжатия и растяжения. Еще один фактор, ослабляющий капсулу, – это воспаление внутри бляшки, сопровождающееся инфильтрацией ее "покрывки" макрофагами. Воспалительная реакция (в частности, подтверждается показателями С-РБ) в последние годы признается одним из наиболее вероятных механизмов, ослабляющих капсулу бляшки с ее последующим разрывом.

У большинства больных атеросклерозом имеет место поражение более чем одного сосуда. Больные, у которых ранее проявлялись атеротромботические осложнения, относятся к группе высокого риска смерти вследствие возможного их повторения не только в том же сосуде, но и в других сосудах. Поэтому атеротромбоз должен рассматриваться как маркер

распространенного атеросклероза в сосудах и как предиктор будущих ишемических осложнений [6].

Тромбообразование происходит в три стадии: 1) циркулирующая кровь соприкасается с поврежденным эндотелием сосуда, который становится тромбогенной поверхностью; 2) тканевой фактор инициирует последующий каскад реакций тромбоцитов в виде их адгезии, агрегации и высвобождения при этом агентов, усиливающих дальнейшую их агрегацию и вызывающих вазоконстрикцию; 3) агрегированные тромбоциты при их адгезии к месту локального повреждения сосуда создают отрицательный заряд, что приводит к запуску механизма образования тромбина и фибрина. Тромбин является очень мощным стимулятором агрегации и адгезии тромбоцитов, обеспечивает превращение фибриногена в фибрин, что обуславливает образование тромба (рис.1).

Уже в начальной стадии тромбообразования, наряду с тромбоцитами, дополнительную роль играют гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa, находящиеся на мембранах тромбоцитов, которые после активации связывают фибриноген. Известно, что между уровнем фибриногена в плазме крови и коронарными осложнениями существует взаимосвязь, т.е. повышенный уровень фибриногена, как и увеличение уровня холестерина в крови, служит предиктором сердечно-сосудистых осложнений. Среди активаторов тромбоцитов наиболее активным и физиологически важным фактором является тромбин и, кроме него, – фактор активации тромбоцитов (с участием тромбина и коллагена), АДФ, адреналин, норадреналин, тромбоксан A_2 (TxA_2), коллаген и фактор фон Виллебранда. Способность тромбоцитов реагировать на действие различных активаторов тормозится антагонистами тромбоцитов – простагландинами PGE1 и PGI2. Простагландины образуются в эндотелиальных клетках и высвобождаются в кровяное русло, где ингибируют функцию тромбоцитов. Следовательно, применение антитромботической терапии является патогенетически обоснованной необходимостью воздействия на течение ИБС. В группе антитромботических лекарственных средств эталонным препаратом выступает ацетилсалициловая кисло-

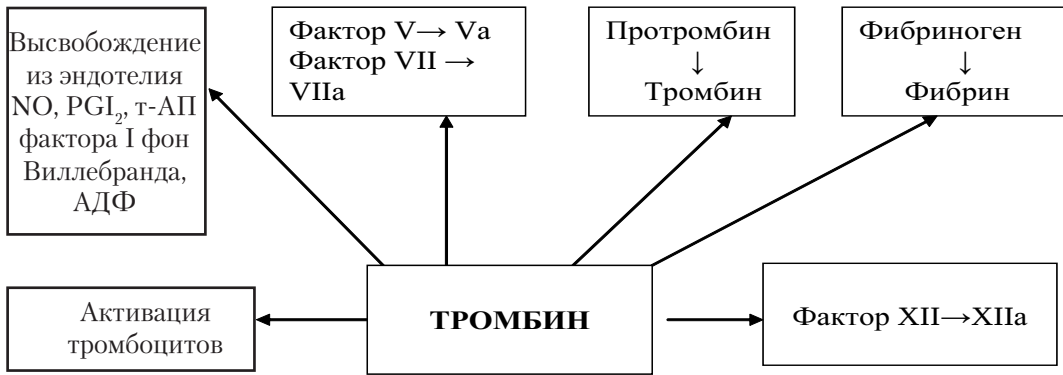


Рис. 1. Участие тромбина в процессе коагуляции (по Fuster V., Verstraete M., 1997).

та (АСК) – дезагрегант первого поколения, антиагрегантные свойства которого впервые были обнаружены в 1950 г. Кроме АСК, рассмотрим и тианопиридины (тиклопидин, клопидогрель), также обладающие сильным антиагрегационным действием.

АСК подавляет синтез как тромбоксана в тромбоцитах, так и простагличина в эндотелиальных клетках сосудов. Она необратимо блокирует активность фермента циклооксигеназы тромбоцитов, что приводит к подавлению синтеза простагличидинов, в частности простагличина (PGI_2), последний обладает антиагрегационной (антиагрегационной) активностью в течение всего периода жизни клетки (7–10 дней). Однако циклооксигеназа тромбоцитов и эндотелия имеет разную чувствительность к АСК. В дозе 50–100 мг аспирина эффективно подавляет синтез TxA_2 в тромбоцитах, значительно в меньшей степени влияя на образование в эндотелии простагличина. Кроме того, если образование TxA_2 в тромбоцитах блокируется на длительный период, как отмечалось выше, действие АСК на синтез простагличина менее продолжительно, поскольку клетки эндотелия способны ресинтезировать фермент циклооксигеназу, и привести к восстановлению эндотелийзависимой вазодилатации [5]. Назначая АСК больше полагаются на эмпиризм, но эмпирический подход имеет свое обоснование – именно малые дозы АСК снижают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

Клиническая эффективность АСК подтверждена многочисленными контролируемыми исследованиями и мета-анализами. Объединенный анализ результатов 65 исследований с охватом 59395 пациентов высокого риска развития сосудистых осложнений показал, что прием АСК на 23% снижает суммарный риск развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и сосудистой смерти. В малых дозах (75–150 мг/сут) АСК способна вызвать снижение риска смерти

у больных с нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда (ОИМ), эффективна при вторичной профилактике у больных, перенесших ИМ, с заболеваниями периферических артерий, при мерцательной аритмии, а также уменьшает риск развития инсульта и риск смерти у больных цереброваскулярными заболеваниями [5]. Заслуживают внимания результаты исследования HOT, в котором назначение АСК в дозе 75 мг/сут снижало общий риск основных сердечно-сосудистых событий на 15%, а риск ИМ – на 36% [11].

Для вторичной профилактики ИБС рекомендуемыми дозами являются суточные дозы АСК от 75 до 325 мг (часто 160 мг/сут). Для первичной профилактики ИБС рекомендуется прием АСК только мужчинам старше 50 лет, имеющим неконтролируемые факторы риска, за исключением неконтролируемой артериальной гипертензии [6]. К недостаткам АСК относятся блокада только одного пути активации тромбоцитов (связанного с ингибированием циклооксигеназы и образованием тромбоксана A_2), торможение синтеза простагличина эндотелием, раздражение и поражение желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диспепсия, язва и кровотечения), анафилаксия, бронхоспазмы и бронхиальная астма, обострение подагры (АСК ухудшает секрецию уратов), учащение вазоспастической стенокардии, повышение АД. Побочные эффекты АСК (язвенно-геморрагический) менее выражены у пациентов, получающих АСК в дозе 75–150 мг/сут. Дополнительную безопасность обеспечивают кишечнорастворимые формы (КРФ) АСК (например, тромбо АСС, широко применяемый в клинике). Однако исследования последних лет показали, что КРФ АСК не столь безопасны, как это предполагалось ранее. На фоне их приема у ряда пациентов обнаруживались эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка, иногда плохо поддающиеся лечению антагонистами

H₂-рецепторов и антацидами [7]. Отмена КРФ АСК приводила к рубцеванию этих участков у подавляющего большинства больных. Применение КРФ АСК также способно спровоцировать повреждение слизистой кишечника, так как после приема вся доза препарата поступает в этот отдел желудочно-кишечного тракта [6]. Для устранения ulcerогенности разработаны принципиально новые препараты, в которых АСК комбинируется с антацидами. На российском лекарственном рынке единственным препаратом такого рода является кардиомагнил, выпускаемый в виде покрытых пленочной оболочкой таблеток, содержащих 75 и 100 мг АСК и 15,2 мг неабсорбируемого антацида магния гидроксида. Защитное действие неабсорбируемых антацидов на слизистую оболочку желудка обусловлено комплексом эффектов, включающих связывание соляной кислоты, инактивацию пепсина, обволакивающее действие. Магния гидроксид, входящий в состав кардиомагнила, является быстродействующим антацидом, что имеет клиническое значение, поскольку АСК быстро всасывается из желудка, поступая в системный кровоток уже через 15–20 минут после приема, а магния гидроксид не влияет на всасывание АСК.

Введение сульфата магния на фоне АСК оказывает синергическое действие по отношению к степени агрегации тромбоцитов и снижению содержания фибриногена. У больных ИБС дефицит магния в сочетании с выраженной артериальной гипертензией является фактором, сдерживающим нарушение тромбоцитарного гомеостаза, и тесно взаимосвязан с резистентностью уровня фибриногена к проводимой стандартной терапии в остром периоде ИМ [3]. Назначение кардиомагнила оправдано не только для профилактики ulcerогенного и геморрагического эффектов АСК, но и для патогенетической терапии ИБС.

Согласно рекомендациям Европейского и Всероссийского обществ кардиологов прием АСК при отсутствии противопоказаний показан всем больным с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) без подъемов сегмента ST на ЭКГ [3] (при ОКС с подъемом сегмента ST назначение АСК является аксиомой). АСК приносит пользу как в ранние сроки заболевания (первые 24–48 ч после болевого приступа), так и при длительной вторичной профилактике. Лечение надо начинать как можно раньше после возникновения подозрения на обострение ИБС. Если больной до этого АСК не принимал, то для своевременного и быстрого эффекта первая доза должна быть достаточно высокой (325 мг/сут). Таблетку, не покрытую кишечнорастворимой оболочкой, нужно разже-

вать и запить водой прополаскивая рот. Поддерживающая доза АСК – от 75 до 160 мг/сут. Однако имеются доказательства, что назначение АСК при ОКС эффективно не в полной мере и примерно 20% больным, перенесшим ОКС, в течение первого же года требуется повторная госпитализация [6]. Тем не менее следует подчеркнуть, что лица, получавшие АСК, новые эпизоды обострения ИБС переносят гораздо легче, чем пациенты со схожей картиной заболевания, но без предшествовавшего приема АСК. С учетом весьма низкой стоимости АСК, простоты ее применения и объема клинического опыта доминирующее положение АСК как антитромботического препарата вряд ли на сегодняшний день изменится. С учетом возможности неполной блокады активированных (как правило, крупных) тромбоцитов, а именно с их активацией, объясняют повторные случаи ОКС, возникает потребность в усилении действия АСК комбинацией ее с другими антитромботическими средствами, отличающимися по механизму действия от аспирина. Такими могут быть тиенопиридины, оральные антикоагулянты (варфарин, аценокумарол), однако для граждан РФ немаловажное значение имеет их экономическая доступность.

В настоящее время из оральных антикоагулянтов (ОАК) наиболее широко применяется варфарин. Под его влиянием происходит снижение уровня прокоагулянтов – факторов II, VII, IX, X. Он не оказывает прямого воздействия на уже образовавшийся тромб. Цель лечения варфарином заключается в предотвращении возникновения тромбов и дальнейшего увеличения их размеров, а также в препятствовании вторичным тромбоэмболическим осложнениям, грозящими серьезными и, возможно, фатальными последствиями [4]. Клинически значимые изменения в свертывании крови после приема первой дозы варфарина определяются через 8–12 часов, максимальный эффект проявляется спустя 72–96 часов, а продолжительность действия однократно принятой дозы может составлять 2–5 дней. Терапию варфарином рекомендуется начинать с 2,5–5,0 мг один раз в фиксированное время. Более низкие стартовые дозы показаны пациентам старше 60 лет с нарушением функции почек и печени, артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью. При наличии противопоказаний к приему АСК варфарин может быть альтернативой для вторичной профилактики инфаркта миокарда. Пациентам с мерцательной аритмией, застойной сердечной недостаточностью и выраженной дисфункцией левого желудочка с этой целью более целесообразно применять варфарин. МНО (международное нормализованное

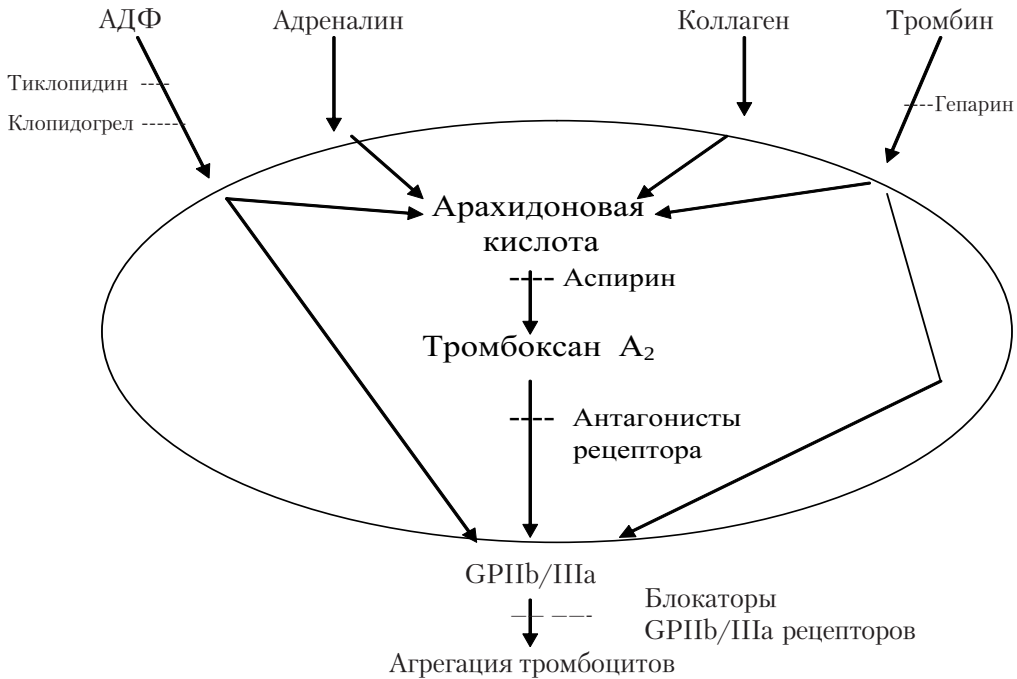


Рис. 2. Активация тромбоцитов (по Peterson & Mark с изменениями).

отношение) следует поддерживать в пределах 2,5 (МНО представляет собой математическую коррекцию, стандартизирующую протромбиновое время отдельных тромбопластинов различной чувствительности. Для этого определяют протромбиновое отношение (ПВ больного: ПВ контрольной плазмы), которое затем возводят в степень, равную МИЧ (международный индекс чувствительности, указываемый при маркировке производимого тромбопластина). Возможно сочетание низких доз аспирина (75–80 мг/сут) и низких доз варфарина для первичной профилактики ИБС у мужчин с очень высоким рейтингом факторов риска ее развития (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела и их сочетание). МНО – 1,5. Мы применяем сочетание варфарина и АСК при сохранении протромбинового индекса на фоне АСК до 95% и более.

Тиенопиридины (тиклопидин и клопидогрель) препятствуют активации тромбоцитов через механизмы, отличные от действия АСК (рис. 2). Они тормозят агрегацию тромбоцитов блокируя рецепторы АДФ-индуцированной активации IIb/IIIa рецепторов на мембранах тромбоцитов, и не оказывают влияния на циклооксигеназу. По данным исследования SATS (1989), тиклопидин в дозе 250 мг 2 раза в сутки у 1072 больных с тромбоэмболическим инсультом при вторичной профилактике снижал частоту возникновения повторного инсульта, ИМ

и смертность от сосудистых заболеваний, однако не влиял на общую смертность [8].

Применение тиклопидина существенно ограничивается двумя недостатками. Замедленное начало действия (через 24–48 ч) на агрегацию тромбоцитов препятствует его применению при неотложных состояниях, например при ОКС. Другой недостаток препарата – его побочные эффекты. Некоторые из них (кожные и желудочно-кишечные) приводили к преждевременному прекращению приема препарата у части больных, более редкие (нейтропения тромбоцитопения) требуют обязательного лабораторного контроля. Большинство побочных эффектов прямо связано с длительностью приема препарата, поэтому наиболее рекомендуемый срок лечения тиклопидином – от 4 до 6 недель.

В настоящее время возрос интерес к применению тиенопиридинов, особенно после появления препарата следующего поколения – клопидогреля, который был зарегистрирован в РФ в 1998 г. для профилактики обусловленных тромбозом острых сердечно-сосудистых состояний. Клопидогрель отличается от тиклопидина значительно лучшей переносимостью (включая отсутствие серьезных гематологических осложнений), быстрым наступлением эффекта (через 2 часа после приема в дозе 75 мг), возможностью назначения один раз в сутки, совместимостью с большинством средств, используемых для лечения ИБС. Несколько рандомизированных исследований и регистров было посвящено

сравнению тиклопидина и клопидогреля при коронарном стентировании [2]. В 2002 г. Bhatt et al. выполнили мета-анализ результатов этих исследований: были получены свидетельства большей эффективности клопидогреля при оценке его влияния на риск таких событий, как сердечная смерть, ИМ и необходимость повторной реваскуляризации подвергнутого стентированию сосуда. Смертность у получавших клопидогрель больных оказалась на 45% ниже, чем при применении тиклопидина. Частота других составляющих комбинированной конечной точки (ИМ, повторное вмешательство на стентированном сосуда) при использовании клопидогреля также была достоверно ниже [1]. Сегодня для получения аддитивного эффекта нередко необходима комбинация двух антиагрегантов, отличающихся по механизму действия (например, АСК и клопидогреля). Это подтверждено в исследовании CURE, которое охватывало 12562 человека с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ, а длительность наблюдения составляла 3–12 месяцев. Клопидогрель применялся однократно в нагрузочной дозе 300 мг, что обеспечивало быстрое достижение терапевтической концентрации, а затем по 75 мг в дополнение к 75–325 мг АСК. При данной комбинации в сравнении с монотерапией АСК снижение риска развития ИМ, инсульта, сосудистой смерти составляло 20%. Результаты данного исследования дают основания рекомендовать комбинацию клопидогреля с АСК всем больным с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ, оптимальная доза АСК при комбинации с клопидогрелем – 75–100 мг/сут. В исследовании MATCH 7599 пациентов из группы высокого риска с недавно перенесенным ишемическим инсультом или транзиторными нарушениями мозгового кровообращения и, по крайней мере, одним дополнительным сосудистым фактором риска получали клопидогрель в дозе 75 мг/сут [2]. Они были рандомизированы к приему АСК и плацебо, исследование и последующее наблюдение за ними продолжалось 18 месяцев. Комбинированная первичная конечная точка включала ишемический инсульт, инфаркт миокарда, сосудистую смерть или повторную госпитализацию по поводу острых ишемических событий (транзиторное нарушение мозгового кровообращения, стенокардия или ухудшение течения периферического сосудистого заболевания). Сердечно-сосудистая патология, указанная

выше в этом исследовании, имела место у 16,7% больных в группе леченных клопидогрелем и у 15,7%, получавших клопидогрель в сочетании с АСК. В последней группе чаще наблюдались эпизоды угрожающих жизни кровотечений – 2,6% против 1,3% при приеме одного клопидогреля. Данное исследование показало, что по результатам 18 месяцев лечения риск кровотечений перевешивает пользу от добавления к клопидогрелю АСК, хотя в острой фазе их кратковременное совместное применение может быть эффективным.

В длительном исследовании CAPRIE (1995, 1996) у 19185 больных с перенесенным ИМ или инсультом, или с заболеваниями периферических сосудов лечение клопидогрелем в дозе 75 мг/сут в сравнении с результатами лечения АСК в дозе 325 мг/сут в течение в среднем 1,91 года привело к относительному снижению риска ишемического инсульта, ИМ или смерти (сосудистые причины) на 8,7% по сравнению с таковыми при АСК [10].

Таким образом, антитромбоцитарная терапия (АСК, тиклопидин, клопидогрель, варфарин) является основой (базовой терапией) длительного медикаментозного воздействия на течение ИБС, способствует снижению развития сосудистых осложнений у различных пациентов группы высокого риска (нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия, мерцательная аритмия, безболевая ишемия миокарда).

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверков О.В. // Фарматека. – 2003. – № 3. – С.36–41.
2. Аверков О.В., Атарщикова М.В. // Фарматека. – 2004. – № 14. – С.32–39.
3. Андриадзе Н.А., Кобалава М.А. // Росс. кардиол. журн. – 2004. – № 6. – С.14–17.
4. Грацианский Н.А. // Кардиология. – 2004. – Т.44. – № 5. – С.79–80.
5. Карпов Ю.А. // Фарматека. – 2004. – № 8. – С.24–28.
6. Лагутя П.С., Панченко Е.П. // Сердце. – 2003. – Т.2. – № 2. – С.68–71.
7. Остроумова О.Д. // РМЖ. – 2003. – Т.11. – № 5.
8. Панченко Е.П. // Сердце. – 2002. – Т.1. – № 1. – С.24–29.
9. Bhatt D.L. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P.9–14.
10. CAPRIE Steering Committee. // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 1329–1339.
11. Hasnson L., Zanchetti A., Carruuthers S.G. et al. // Lancet. – 1998. – Vol. 325. – P. 755–762.

Поступила 21.10.05.